



**Microbiota intestinal e Obesidade**

**Gut microbiota and Obesity**

**Sara Vieira Serdoura**

**Orientado por: Dra. Vera Lúcia Moreira Bessa**

**Revisão Temática**

**1.º Ciclo em Ciências da Nutrição**

**Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto**

**Porto, 2017**



## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Nuno Borges, pelo apoio fundamental no desenvolvimento deste trabalho, pela disponibilidade e pelas opiniões, sugestões e comentários.

## Resumo

A obesidade é uma doença caracterizada pela acumulação anormal ou excessiva de gordura, capaz de prejudicar a saúde. Resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais e de influências culturais, psicológicas e comportamentais, que a longo prazo afetam adversamente o balanço energético.

A microbiota é definida como conjunto de microorganismos que habita num ambiente específico, dinâmico e diverso, que evoluiu para formar uma relação de simbiose com o hospedeiro. A composição da microbiota varia consoante o local do trato gastrointestinal em que se encontra, sendo a densidade de bactérias no jejuno, íleo e cólon maior do que no estômago e duodeno. A microbiota intestinal pode ser afetada por diversos fatores, tais como a idade, a alimentação, o stress, a utilização de antibióticos e a localização geográfica e pode ser modulada por probióticos, prebióticos e transplante fecal.

A atividade metabólica da microbiota intestinal pode afetar o equilíbrio energético, o estado inflamatório e a função da barreira intestinal. Foram propostos diversos mecanismos para explicar o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade, especialmente em modelos animais. No entanto, esta influência em seres humanos ainda não está clara e muitas questões permanecem sem respostas.

Esta revisão temática tem como objetivo compreender o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade, através da compreensão dos seus efeitos metabólicos no equilíbrio energético, no estado inflamatório e na função de barreira intestinal.

**Palavras-Chave:** Microbiota intestinal; obesidade; probióticos; prebióticos; transplante fecal

### **Abstract**

Obesity is a disease characterized by abnormal or excessive accumulation of fat, which can impair health. It results from a complex interaction between genetic, metabolic and environmental factors and from cultural, psychological and behavioral influences, which in the long term adversely affect the energy balance.

The microbiota is defined as a set of microorganisms that inhabit a specific, dynamic and diverse environment that has evolved to form a symbiosis relationship with the host. The composition of the gut microbiota depends on the site of the gastrointestinal tract in which it is found, the density of bacteria in the jejunum, ileum and colon being greater than in the stomach and duodenum. The gut microbiota can be affected by a number of factors, such as age, diet, stress, antibiotic use and geographical location and can be modulated by probiotics, prebiotics and fecal transplant.

The metabolic activity of the gut microbiota may affect the energy balance, inflammatory state and function of the intestinal barrier. Have been proposed several mechanisms to explain the role of the gut microbiota in the development of obesity, especially in animal models. However, this influence on humans is still unclear and many questions remain unanswered.

This thematic review aims to understand the role of the gut microbiota in the development of obesity by understanding its metabolic effects on energy balance, inflammatory state and intestinal barrier function.

**Keywords:** Gut microbiota; obesity; probiotics; prebiotics; fecal transplant

**Índice**

Agradecimentos.....	i
Resumo .....	ii
Palavras-Chave .....	ii
Abstract .....	iii
Keywords.....	iii
Índice.....	iv
Lista de Abreviaturas.....	v
1. Introdução.....	1
2. Composição da microbiota intestinal .....	2
3. Desenvolvimento da microbiota intestinal.....	3
4. Papel da microbiota intestinal na obesidade .....	4
5. Funções metabólicas da microbiota intestinal .....	6
6. Modulação da microbiota intestinal .....	8
7. Análise Crítica e Conclusão.....	14
Referências Bibliográficas .....	16

## Lista de abreviaturas

**AGCC** – Ácidos gordos de cadeia curta

**AMPK** – Cinase proteica ativada por Monofosfato de Adenosina

**FAO** – Food and Agriculture Organization

**FFAR** – Recetor dos ácidos gordos livres

**Fiaf** – *Fasting-Induced Adipose Factor*

**FXR** – Recetor Nuclear Farnesoide X

**GF** – *Germ-free*

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**LPL** – Lípase de lipoproteínas

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PYY** – Péptido YY

**TF** – Transplante fecal

**VLDL** – Lipoproteínas de muito baixa densidade





## 1. Introdução

Há duas décadas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a obesidade uma epidemia global, afetando crianças, adolescentes e adultos<sup>(1)</sup>. A obesidade é uma doença caracterizada pela acumulação anormal ou excessiva de gordura, capaz de prejudicar a saúde<sup>(2)</sup>. Resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais e de influências culturais, psicológicas e comportamentais, que a longo prazo afetam adversamente o balanço energético<sup>(3)</sup>. O excesso de peso está geralmente associado a inúmeras doenças crónicas, tais como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares e algumas formas de cancro<sup>(4)</sup>.

A média global do Índice de Massa Corporal (IMC) tanto em homens como em mulheres sofreu um aumento, excedendo 24 kg/m<sup>2</sup> em ambos os sexos, em 200 países e territórios entre 1975 e 2014. Em 1975, 34 milhões de homens e 71 milhões de mulheres eram obesas e em 2014, estes valores aumentaram para 266 milhões de homens e 375 milhões de mulheres. Durante este período, o risco de obesidade foi maior que o de estar abaixo do peso<sup>(5)</sup>. Em Portugal, segundo dados do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física 2015-2016, a prevalência nacional de obesidade nos adultos é de 21,6% e pré-obesidade é de 36,5%<sup>(6)</sup>.

Os fatores que conduzem à obesidade não são completamente compreendidos, como tal, estudos recentes sugeriram que a microbiota intestinal deve ser levada em consideração no desenvolvimento desta patologia<sup>(7, 8)</sup>. Uma vez estabelecida, a microbiota do intestino humano pode ser vista como um órgão metabólico que afeta a regulação da energia, a sensibilidade à insulina, o armazenamento de gordura e o peso corporal<sup>(9)</sup>.

Nesta revisão temática sobre a microbiota intestinal e obesidade, far-se-á uma breve descrição da composição e desenvolvimento da microbiota intestinal, de que forma as funções metabólicas da microbiota podem relacionar-se com a obesidade e quais os moduladores da microbiota.

## 2. Composição da microbiota intestinal

A microbiota é definida como conjunto de microrganismos que habita num ambiente específico, dinâmico e diverso, que evoluiu para formar uma relação de simbiose com o hospedeiro<sup>(10)</sup>. A microbiota intestinal humana é constituída por cerca de  $10^{14}$  bactérias, este valor representa cerca de 10 vezes mais do que as células presentes no corpo humano e inclui até 2000 espécies<sup>(11)</sup>.

Um elevado número de bactérias habita o trato digestivo humano sendo a densidade de bactérias no jejuno, íleo e cólon maior do que no estômago e duodeno<sup>(12)</sup>. A composição da microbiota varia consoante o local do trato gastrointestinal em que se encontra, particularmente no cólon habitam cerca de  $10^{12}$  bactérias compostas por *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides* (90-95%), *Escherichia* e *Enterococcus* (5-10%)<sup>(13)</sup>.

Estas bactérias estão divididas em quatro phyllos dominantes: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*<sup>(14)</sup>. Os phyllos mais abundantes em humanos, são as bactérias Gram-positivas *Firmicutes*, representam 60-80% (incluem *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*); bactérias Gram-negativas *Bacteroidetes*, representando 20-30% (incluem os *Bacteroides*, *Prevotella* e *Xylanibacter*), e as bactérias Gram-positivas *Actinobacteria*, representam uma minoria de cerca de 10% (inclui *Bifidobacterium* e *Collinsella*). Em menor percentagem, encontram-se as

bactérias Gram-negativas *Proteobacteria* como *Escherichia* e *Enterobacteriaceae*<sup>(10, 15, 16)</sup>.

A abundância destes phylos na microbiota intestinal pode ser afetada por diversos fatores, tais como a idade, a alimentação, o stress, a utilização de antibióticos e a localização geográfica e pode ser modulada por prebióticos e probióticos<sup>(14)</sup>.

A microbiota intestinal está envolvida numa variedade de funções metabólicas, tais como o metabolismo de hidratos de carbono complexos, a síntese de vitaminas<sup>(17)</sup>, a síntese de aminoácidos e a absorção de gorduras alimentares e vitaminas lipossolúveis<sup>(18)</sup>. Os desequilíbrios na sua composição (ou seja, a disbiose) foram associados a distúrbios imunológicos, suscetibilidade a infeções e mais recentemente, a várias patologias não intestinais incluindo obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e doenças hepáticas<sup>(7)</sup>.

### **3. Desenvolvimento da microbiota intestinal**

Tradicionalmente, o feto humano têm sido considerado estéril sendo a microbiota materna o primeiro contacto do recém-nascido com microrganismos<sup>(19)</sup>. Estudos recentes defendem que a colonização bacteriana do intestino têm início antes do nascimento dado que o feto entra em contacto com bactérias do intestino materno através da circulação placentária e do líquido amniótico<sup>(20)</sup>.

A microbiota intestinal desenvolve-se ao longo do tempo e é determinada pela interação entre fatores genéticos, tipo de parto, idade gestacional ao nascimento, alimentação, exposição precoce a antibióticos e contacto com o meio ambiente<sup>(21, 22)</sup>. Como resultado, cada indivíduo desenvolve uma microbiota única.

O tipo de parto está relacionado com a microbiota do bebé na medida em que os bebés nascidos por parto normal adquiriram comunidades bacterianas

semelhantes à microbiota vaginal e fecal da própria mãe – *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia* spp. Diferentemente, os bebês nascidos por cesariana possuem bactérias semelhantes às bactérias da superfície da pele da mãe – *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* spp<sup>(23)</sup>. Estas diferenças podem levar a consequências a longo prazo para a saúde: uma recente revisão sistemática e meta-análise demonstrou que crianças que nasceram por cesariana têm um risco aumentado de desenvolver obesidade na infância, mesmo quando os resultados foram ajustados para o peso materno pré-gravidez<sup>(24)</sup>.

A alimentação com leite materno modula a colonização bacteriana neonatal e é uma fonte direta de bactérias maternas, quando comparada com fórmulas infantis<sup>(20)</sup>. Os bebês alimentados com fórmulas infantis têm uma maior proporção de *Bacteroides* spp., *Clostridium coccoides* e *Lactobacillus* e menor proporção de *bifidobacteria* nas fezes por comparação com os bebês alimentados com leite materno<sup>(25)</sup>.

Com o crescimento e a diversificação alimentar, a composição da microbiota começa a convergir para um perfil da microbiota adulta. Por volta dos dois a três anos de idade, a microbiota torna-se relativamente estável e semelhante à de um indivíduo adulto, compreendendo principalmente os dois phyllos bacterianos dominantes: *Firmicutes* e *Bacteroidetes*<sup>(22)</sup>. Após o estabelecimento da colonização da microbiota, a quantidade e tipo de alimentos ingeridos, o estilo de vida e o uso de antibióticos são fatores que interferem na composição da comunidade bacteriana intestinal e possuem relevância na modulação metabólica e no balanço energético<sup>(18)</sup>. Alguns estudos relacionam o consumo prolongado de uma dieta rica em gordura com o aumento do ratio de *Firmicutes* para *Bacteroidetes* na microbiota intestinal<sup>(26)</sup>. Um estudo realizado em diferentes populações, permitiu concluir que

os padrões alimentares distintos estavam associados a uma diferente composição da microbiota. As populações africanas que consomem uma dieta baseada em produtos de origem vegetal possuíam uma maior abundância de *Prevotella*, enquanto populações industrializadas que consomem mais proteínas de origem animal e gorduras têm uma maior abundância de *Bacteroides*<sup>(27)</sup>. Num outro estudo, que relacionou o tipo de alimentação (omnívora e vegan) com a composição da microbiota intestinal não se verificaram diferenças entre os grupos e a composição da microbiota intestinal<sup>(28)</sup>.

A exposição a antibióticos, no período neonatal, tem impacto no desenvolvimento da microbiota intestinal<sup>(29, 30)</sup>. Três estudos de coorte prospectivos baseados na população do Reino Unido<sup>(31)</sup>, Dinamarca<sup>(32)</sup> e Holanda<sup>(33)</sup> descobriram que a exposição a antibióticos durante os primeiros seis meses de vida está significativamente associada ao excesso de peso/obesidade mais tarde na infância. A exposição após seis meses não foi consistentemente associada ao ganho de peso nesses estudos<sup>(31, 33)</sup>. Em contraste, um estudo de Gerber e colaboradores<sup>(34)</sup> descobriu que as exposições a antibióticos durante os primeiros seis meses de idade não foram significativamente associadas ao ganho de peso até oito anos de idade.

No que respeita à idade, quando comparada a microbiota intestinal de indivíduos mais velhos com uma população adulta jovem verificou-se redução na diversidade da mesma, com menor número de *Bifidobacterium* e aumento de *Enterobacteriaceae* nos indivíduos mais velhos<sup>(35)</sup>. Essa diminuição da diversidade da microbiota pode não ser resultado apenas da idade, mas sim de um conjunto de fatores que afeta os idosos como as condições de vida, a diminuição do estado de saúde e o aumento da necessidade de medicamentos<sup>(35, 36)</sup>.

#### 4. Papel da microbiota intestinal na obesidade

O interesse científico no papel da microbiota intestinal na obesidade foi atraído pela demonstração de estudos de Bäckhed e colaboradores que concluíram que ratos criados na ausência de microrganismos, denominados *germ-free* (GF), tinham menos gordura corporal do que os ratos convencionais, apesar de os ratos GF terem maior ingestão energética<sup>(37)</sup>. Um estudo posterior com ratos GF alimentados com uma dieta ocidental (alto teor de gordura e hidratos de carbono), durante oito semanas, ganharam significativamente menos peso do que os ratos convencionais e foram protegidos da intolerância à glicose e resistência à insulina induzida pela dieta<sup>(38)</sup>.

O primeiro estudo, em humanos, que analisou as alterações da microbiota intestinal em indivíduos obesos verificou que estes apresentavam uma maior proporção de *Firmicutes* e uma menor proporção de *Bacteroidetes* do que indivíduos magros<sup>(39)</sup>. Embora esta diminuição de *Bacteroidetes* em indivíduos obesos tenha sido confirmada em estudo posteriores, outros estudos contrariaram esta redução dos *Bacteroidetes* em indivíduos obesos<sup>(40)</sup>.

As principais bactérias presentes na microbiota intestinal com uma possível associação com a obesidade são: *Firmicutes*, *Enterobacter*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotellaceae*, *Staphylococcus aureus* e *Methanobrevibacter smithii*<sup>(41)</sup>.

Vários estudos investigaram a associação da microbiota intestinal na obesidade em seres humanos. Em mulheres grávidas, uma associação entre a composição da microbiota intestinal e o estado nutricional, especificamente um perfil de microbiota intestinal com maior número de *Bifidobacterium* pareceu fornecer proteção contra o ganho excessivo de peso na gravidez e um maior número de *Bacteroides* mostrou

uma correlação positiva com o aumento de peso durante a gravidez<sup>(42)</sup>. Santacruz e colaboradores, demonstraram que mulheres grávidas com excesso de peso apresentaram a microbiota com elevada número de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* e *Escherichia coli* e com quantidades diminuídas de *Bifidobacterium* e *Bacteroides*. As mulheres que tiveram um ganho excessivo de peso durante a gravidez apresentaram um elevado número de bactérias *Escherichia coli*, enquanto que as que tiveram um aumento de peso normal tinham um maior número de *Akkermansia muciniphila* e *Bifidobacterium*<sup>(43)</sup>.

Num estudo realizado em crianças verificou-se que as crianças que desenvolviam excesso de peso aos sete anos de idade apresentavam menor proporção de *Bifidobacteria* e níveis mais elevados de *Staphylococcus aureus* do que as crianças normoponderais<sup>(44)</sup>.

## **5. Funções metabólicas da microbiota intestinal**

A atividade metabólica da microbiota intestinal pode afetar o equilíbrio energético, o estado inflamatório e a função da barreira intestinal<sup>(45)</sup>. Neste ponto, vão ser abordados alguns dos mecanismos subjacentes à contribuição da microbiota intestinal na obesidade, a partir de estudos realizados em animais e humanos.

### **Extração de energia**

A microbiota intestinal pode ter um papel no desenvolvimento do epitélio intestinal, aumentando a densidade dos capilares das vilosidades do intestino delgado e influenciando a fisiologia e a motilidade intestinal, promovendo uma maior extração energética da dieta<sup>(46)</sup>. Jumpertz e colaboradores, avaliaram o papel da microbiota na regulação da absorção de nutrientes em doze indivíduos magros e nove obesos sujeitos a uma alimentação diária de diferente valor energético (2400 ou 3400

Kcal/dia). As calorias ingeridas foram medidas e comparadas às calorias eliminadas pelas fezes. Os autores descobriram que a alteração na microbiota induzida pela carga de nutrientes, estava diretamente relacionada com a perda de energia das fezes em indivíduos magros e que um aumento de 20% em *Firmicutes* e uma diminuição correspondente em *Bacteroidetes* foi associada a um aumento absorção de energia de 150 kcal. O que permitiu concluir que a microbiota pode desempenhar um papel substancial na regulação da biodisponibilidade de nutrientes<sup>(47)</sup>.

### **Ácidos gordos de cadeia curta**

As bactérias intestinais são capazes de formar os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) – tais como o acetato, o butirato e o propionato – através da fermentação dos hidratos de carbono não digeridos, no cólon<sup>(48)</sup>. O acetato e o propionato são produzidos principalmente pelo phylo *Bacteroidetes*, enquanto o butirato é produzido pelo phylo *Firmicutes*. Estes AGCC demonstraram exercer efeitos benéficos sobre o peso corporal, a homeostase da glicose e a sensibilidade à insulina<sup>(49)</sup>. As bactérias que produzem AGCC incluem, mas não estão limitadas a, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* e *Prevotella*<sup>(9)</sup>.

Os AGCC ligam-se a recetores acoplados à proteína G (Gpr) tais como Gpr41 - (também denominado recetor dos ácidos gordos livres 3 - FFAR3) e Gpr43 (também designado FFAR2), que estão expressos em células epiteliais intestinais, adipócitos e células autoimunes<sup>(7)</sup>. O recetor Gpr43 é preferencialmente ativado pelo acetato e o Gpr41 pelo butirato, enquanto o propionato ativa ambos os recetores<sup>(7)</sup>. Os estudos sobre o papel do Gpr43 no peso corporal mostraram resultados contraditórios<sup>(50)</sup>. Com a produção de AGCC, os Gpr estimulam o péptido



YY (PYY) o que promove alterações na motilidade intestinal<sup>(13)</sup>. O PYY é uma hormona que inibe a motilidade intestinal, atrasa o trânsito intestinal e desta forma promove a absorção de nutrientes a nível intestinal<sup>(51)</sup>. Samuel e colaboradores mostraram que ratos convencionais deficientes em Gpr41 e ratos GF deficientes em Gpr41 colonizados com apenas *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Methanobrevibacter smithii* têm mais massa corporal magra e menos gordura corporal do que os correspondentes *wild-type*<sup>(52)</sup>. Esses resultados sugerem que a ativação do Gpr41 permitiu uma maior extração de nutrientes da dieta uma vez que as concentrações do PYY estão aumentadas e o tempo de trânsito intestinal é mais prolongado<sup>(52)</sup>. No entanto, um outro estudo demonstrou que ratos knockout Gpr41 apresentavam quantidades aumentadas de gordura corporal e diminuição do gasto de energia em comparação com ratos *wild-type*<sup>(53)</sup>.

### ***Fasting-Induced Adipose Factor***

Um dos principais mecanismos pelos quais os animais GF são considerados protegidos da obesidade induzida pela dieta, relaciona-se com os níveis elevados de *Fasting-Induced Adipose Factor* (Fiaf), também conhecido como *angiopoietin-like protein 4*<sup>(37)</sup>. O Fiaf é um inibidor da lipase de lipoproteínas (LPL) em tecidos adiposos e é produzido no intestino, fígado e tecido adiposo<sup>(13)</sup>. Quando há uma inibição do Fiaf pela ação da microbiota intestinal há aumento da atividade da LPL o que determina uma maior absorção de ácidos gordos e acumulação de triglicerídeos nos adipócitos<sup>(37)</sup>. Os ratos GF deficientes em Fiaf, alimentados com uma dieta com elevado teor em lípidos e hidratos de carbono, quando comparados com os ratos *wild-type* não foram protegidos contra a obesidade induzida pela alimentação<sup>(38)</sup>.

Apesar destes indícios, a contribuição do Fiaf no peso corporal e a sua regulação por meio de interações com populações bacterianas requer mais investigações<sup>(54)</sup>.

### **Cinase proteína ativada por monofosfato de adenosina**

A cinase proteica ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) participa na regulação do metabolismo de ácidos gordos e glicose em diferentes tecidos (músculo esquelético, cérebro, fígado)<sup>(55)</sup>.

Um estudo realizado com ratos GF verificou níveis aumentados de AMPK quando comparados com os ratos convencionais, sendo ambos os grupos alimentados com uma dieta ocidental. Os autores concluíram que os microrganismos presentes no intestino podem suprimir a atividade da AMPK e facilitar a ação da LPL, conduzindo a uma predisposição para a obesidade e a resistência à insulina<sup>(38)</sup>.

### **Ácidos biliares**

Os ácidos biliares são sintetizados a partir do colesterol, no fígado. Após uma série de reações de hidroxilação e redução, são produzidos dois compostos: o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico, conhecidos como ácidos biliares primários. Esses ácidos podem ser convertidos pelas bactérias intestinais em ácidos biliares secundários<sup>(56)</sup>.

O recetor nuclear farnesoide X (FXR), conhecido como o recetor dos ácidos biliares primários<sup>(57)</sup> é responsável pela regulação das reservas de triglicerídeos a nível hepático, bem como na síntese de ácidos biliares e regulação do metabolismo da glicose<sup>(56, 58)</sup>. Recentemente, Parseus e colaboradores<sup>(59)</sup> estudaram a hipótese da sinalização do FXR contribuir para fenótipos associados à obesidade. Para tal, observaram durante dez semanas, quatro grupos de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura: ratos GF e ratos convencionais sem recetor FXR, ratos convencionais *wild-type* e ratos *wild-type* GF. Verificou-se que a microbiota

intestinal promoveu aumento de peso e esteatose hepática de forma dependente do FXR. Ratos sem recetor FXR possuíam uma composição alterada de ácido biliar e de microbiota intestinal, ou seja, verificou-se um aumento do phylo *Bacteroidetes* e redução de *Firmicutes*<sup>(59)</sup>. Ao transferir a microbiota intestinal de ratos convencionais deficientes em FXR e ratos *wild-type* para ratos GF concluíram que o fenótipo da obesidade era transferível<sup>(59)</sup>.

Assim, observou-se em ratos que a microbiota intestinal contribui para a obesidade quando induzida pela dieta de alto teor em gordura, através do seu efeito no perfil dos ácidos biliares e da alteração na sinalização do FXR<sup>(59)</sup>.

### **Colina**

A colina é um nutriente essencial para a síntese de fosfatidilcolina, que está presente nas membranas mitocondriais e das células<sup>(60)</sup>. A fosfatidilcolina é um componente importante das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)<sup>(12)</sup>, responsáveis pelo transporte de triglicerídeos para os órgãos. A exportação defeituosa de triglicerídeos por VLDL leva à sua acumulação nos hepatócitos, o que poderá levar ao desenvolvimento da esteatose hepática não alcoólica. A microbiota intestinal, através da sua capacidade de converter colina em trimetilamina regula a disponibilidade da colina e desta forma afeta indiretamente o armazenamento de triglicerídeos no fígado<sup>(7, 60)</sup>. Ou seja, verifica-se uma diminuição do transporte de triglicerídeos para os órgãos e consequentemente há uma acumulação dos mesmos no fígado<sup>(60)</sup>.

## **6. Modulação da microbiota intestinal**

A microbiota intestinal pode ser modulada por várias intervenções específicas incluindo probióticos, prebióticos e transplante fecal. Estas abordagens pretendem

restaurar a microbiota intestinal de forma a tratar uma variedade de doenças, incluindo a obesidade<sup>(61)</sup>.

### **Probióticos**

Os probióticos são definidos pela *Food and Agriculture Organization* (FAO) como "microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um efeito benéfico para a saúde do hospedeiro", particularmente a nível intestinal<sup>(62)</sup>. Para a seleção de estirpes de probióticos devem ser tidos em conta os seguintes critérios, a toxicidade, a patogenicidade, bem como os efeitos benéficos que exercem no consumidor. Além disso, deverão de ser capazes de sobreviver à passagem pelo trato gastrointestinal, particularmente nos ambientes adversos como o ácido gástrico, ácido biliar e enzimas digestivas e competir com um ambiente diverso e competitivo apresentado pela microbiota intestinal humana, pelo que terão de apresentar capacidade para colonizar, pelo menos temporariamente, o trato gastrointestinal e aderir à sua mucosa, produzindo substâncias antimicrobianas<sup>(63)</sup>.

Estudos demonstram que estas bactérias probióticas são capazes de modular a microbiota intestinal e produzir efeitos benéficos que podem afetar o peso corporal, influenciar o metabolismo da glicose e dos lípidos, bem como melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a inflamação sistémica crónica<sup>(64, 65)</sup>. Dada a sua longa história de uso, sem provocar efeitos nocivos na saúde humana, a maioria dos produtos probióticos inclui os géneros *Lactobacillus* (phylo *Firmicutes*) e *Bifidobacterium* (phylo *Actinobacteria*)<sup>(18, 64, 65)</sup>.

Uma meta-análise, evidenciou o efeito de probióticos com *Lactobacillus* sobre o peso. Concluíram que, a administração de *Lactobacillus acidophilus* resultou num aumento significativo de peso em humanos e em animais. *Lactobacillus fermentum*

e *Lactobacillus ingluviei* foram relacionados com ganho de peso em animais. Por outro lado, *Lactobacillus plantarum* foi associado à perda de peso em animais e *Lactobacillus gasseri* foi associado à perda de peso tanto em humanos obesos como em animais<sup>(66)</sup>. Noutro estudo realizado em ratos, a administração de probióticos com *Bifidobacterium* demonstrou exercer os seguintes efeitos benéficos: aumento da função de barreira intestinal e da sensibilidade à insulina e diminuição dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos<sup>(67)</sup>.

### **Prebióticos**

Os prebióticos são substâncias não-digeríveis e não-absorvíveis e são fermentados no trato gastrointestinal, estimulando seletivamente o crescimento e/ou atividade metabólica das bactérias intestinais benéficas para o hospedeiro - *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, conferindo benefício(s) sobre a sua saúde<sup>(68)</sup>.

Os polissacarídeos com efeito prebiótico estabelecido incluem os frutanos tipo inulina (inulina, oligofrutose e frutooligossacarídeos) e os galactanos (que inclui os galactooligossacarídeos)<sup>(69)</sup>. Os frutanos tipo inulina que estão naturalmente presentes em alimentos como trigo, bananas, cebolas, alho e alho-francês e são extraídos da raiz de chicória para incorporação em produtos alimentares<sup>(70)</sup>. Embora nem todas as fibras alimentares sejam prebióticas, todos os prebióticos atualmente estabelecidos se encaixam no conceito de fibra dietética<sup>(71)</sup>.

Uma recente revisão sistemática de estudos realizados em humanos, encontrou evidências que apoiam o uso de prebióticos alimentares como uma possível intervenção terapêutica para regular o apetite e a redução das concentrações circulantes de glicose e insulina pós-prandial. Relativamente à relação dos prebióticos com a ingestão energética e o peso corporal, os resultados foram contraditórios<sup>(72)</sup>.

## Transplante fecal

O transplante fecal (TF) consiste na transferência da microbiota intestinal de um doador saudável para um recetor e atualmente, é considerado um tratamento para a infeção de *Clostridium difficile*<sup>(73)</sup>. Apesar de ainda não existir recomendações o TF também têm sido considerado promissor no tratamento de outras doenças, incluindo doença inflamatória intestinal, síndrome do cólon irritável e distúrbios metabólicos<sup>(73)</sup>. Num estudo realizado em humanos recorreu-se ao TF de doadores magros para recetores obesos com síndrome metabólica e verificou-se uma melhoria na sensibilidade à insulina, maior diversidade microbiota intestinal e aumento do número de *Eubacterium hallii* - bactérias produtoras de butirato<sup>(74)</sup>. Embora o TF não seja atualmente aceite para o tratamento da obesidade, a capacidade de transferir o fenótipo metabólico em ratos e humanos poderá suportar um papel futuro do TF no tratamento da obesidade e condições metabólicas associadas em humanos<sup>(45)</sup>.

## 7. Análise Crítica e Conclusão

A epidemia de obesidade é um alvo em movimento, como tal a sua solução é algo desafiador e urgente. Dada a sua elevada velocidade de propagação deve-se atribuir uma elevada prioridade na implementação de políticas de saúde, de modo a que se a prevenção seja a solução para controlar a sua propagação.

A administração de antibióticos perinatais, dada a prematuridade intestinal, parece afetar o estabelecimento inicial de microbiota com potenciais consequências para a saúde no adulto. Uma conclusão importante a partir de estudos em humanos é que a taxa de aquisição de certos padrões de microbiota parece crucial para a programação da saúde posterior. Assim, conseguir definir a microbiota intestinal

específica para a idade que promove um desenvolvimento saudável proporcionaria um elemento chave no estabelecimento de uma microbiota humana saudável no adulto.

No que respeita à modulação da microbiota intestinal através da administração de probióticos e prebióticos, o número limitado de estudos realizados com a mesma duração, dose ou tipo de probióticos/prebióticos torna essencial novas pesquisas.

Os resultados de estudos recentes tornam cada vez mais evidente que a microbiota intestinal poderá estar envolvida no desenvolvimento da obesidade. Diversos mecanismos foram propostos para explicar este papel da microbiota intestinal, especialmente em modelos animais. No entanto, esta influência em seres humanos ainda não está clara, muitas questões permanecem sem respostas pelo que é necessário obter resultados ou evidências que comprovem os estudos anteriores e eliminem as dúvidas resultantes de anteriores resultados contraditórios.

Compreender se as alterações da composição da microbiota intestinal são fatores causais da obesidade ou se são consequência da mesma continua a ser uma questão por responder. Esta é uma área extremamente promissora e ainda muito precoce no que respeita ao tratamento da obesidade sendo que são necessários mais trabalhos que permitam compreender a plena relação das bactérias intestinais e a saúde humana.

Neste sentido, conclui-se que são necessários mais estudos para confirmar e caracterizar os mecanismos causais envolvidos da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade, particularmente em humanos, como forma de desenvolver novos tratamentos e estratégias para modular a microbiota intestinal e tratar ou prevenir esta patologia.

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. 2000. [atualizado em: 3-5 June 1997 ]. 1-253.
2. World Health Organization. Geneva: WHO. [citado em: 2017 jun 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Katzmarzyk PT, Barreira TV, Broyles ST, Champagne CM, Chaput J-P, Fogelholm M, et al. The International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment (ISCOLE): design and methods. *BMC Public Health*. 2013; 13(1):1-13.
4. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of Overweight on the Risk of Developing Common Chronic Diseases During a 10-Year Period. *Archives of Internal Medicine*. 2001; 161(13):1581.
5. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016; 387(10026):1377-96.
6. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física. UPorto. 2017
7. Gerard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(1):147-62.
8. Clavel T, Desmarchelier C, Haller D, Gerard P, Rohn S, Lepage P, et al. Intestinal microbiota in metabolic diseases: from bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance. *Gut Microbes*. 2014; 5(4):544-51.
9. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014; 28(8):1221-38.
10. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415):242-9.
11. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*. 2013; 29(4):591-6.
12. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010; 33(10):2277-84.
13. Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J*. 2016; 15:43.
14. Villanueva-Millan MJ, Perez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem*. 2015; 71(3):509-25.
15. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(2):112-20.
16. Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63(10):560-68.
17. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*. 2017; 3(1):71-82.
18. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2016; 42(5):303-15.
19. Lu CY, Ni YH. Gut microbiota and the development of pediatric diseases. *J Gastroenterol*. 2015; 50(7):720-6.



20. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9(10):565-76.
21. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118(2):511-21.
22. Kaplan JL, Walker WA. Early gut colonization and subsequent obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15(3):278-84.
23. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26):11971-5.
24. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015; 16(4):295-303.
25. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(1):77-84.
26. Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Diet, gut microbiota and cognition. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(1):1-17.
27. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(33):14691-6.
28. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016; 65(1):63-72.
29. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Med*. 2016; 14:57.
30. Arboleya S, Sanchez B, Milani C, Duranti S, Solis G, Fernandez N, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr*. 2015; 166(3):538-44.
31. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(1):16-23.
32. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35(4):522-9.
33. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts IC. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *J Pediatr*. 2016; 176:105-13 e2.
34. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, et al. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA*. 2016; 315(12):1258-65.
35. Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases*. 2015; 3(2):156-62.

36. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J.* 2016; 10(1):170-82.
37. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(44):15718–23.
38. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(3):979–84.
39. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial Ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444
40. Power SE, Fitzgerald GF, O'Toole PW, Ross RP, Stanton C, Quigley EMM, et al. Metabolic Syndrome and Obesity in Adults. *World Rev Nutr Diet Basel, Karger.* 2013; 107:103-21.
41. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, et al. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016; 6:95.
42. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:894-99.
43. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, Segura MT, Martin-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr.* 2010; 104(1):83-92.
44. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:534–38.
45. Nehra V, Allen JM, Mailing LJ, Kashyap PC, Woods JA. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31(5):327-35.
46. Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med.* 2011; 62:361-80.
47. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(1):58-65.
48. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31(4):283-93.
49. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016; 15:108.
50. Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015; 74(3):227-34.
51. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(3):4158-88.
52. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105:6767–72.

53. Bellahcene M, O'Dowd JF, Wargent ET, Zaibi MS, Hislop DC, Ngala RA, et al. Male mice that lack the G-protein-coupled receptor GPR41 have low energy expenditure and increased body fat content. *Br J Nutr.* 2013; 109(10):1755-64.
54. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr.* 2010; 104(6):919-29.
55. Parekh PJ, Arusi E, Vinik AI, Johnson DA. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5:47.
56. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, Jantti S, Marschall HU, Bamberg K, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013; 17(2):225-35.
57. Wang H, Chen J, Hollister K, Sowers LC, Forman BM. Endogenous Bile Acids Are Ligands for the Nuclear Receptor FXR/BAR. *Molecular Cell.* 1999; 3:543-53.
58. Jiao Y, Lu Y, Li XY. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36(1):44-50.
59. Parseus A, Sommer N, Sommer F, Caesar R, Molinaro A, Stahlman M, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut.* 2017; 66(3):429-37.
60. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016; 8(1):42.
61. Krznaric Z, Vranesic Bender D, Kunovic A, Kekez D, Stimac D. Gut microbiota and obesity. *Dig Dis.* 2012; 30(2):196-200.
62. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Guidelines for evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada; 2002.
63. Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(5):1052S–7S.
64. Kobylak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond).* 2016; 13:14.
65. Nova E, Perez de Heredia F, Gomez-Martinez S, Marcos A. The Role of Probiotics on the Microbiota: Effect on Obesity. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(3):387-400.
66. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog.* 2012; 53(2):100-8.
67. Yin Y-N. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World Journal of Gastroenterology.* 2010; 16(27):3394.
68. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods.* 2010; 7:1-19.
69. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104:S1–S63.
70. Roberfroid MB. Inulin-Type Fructans: Functional Food Ingredients. *J Nutr.* 2007; 137:2493S–502S.

71. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(5):303-10.
72. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2014; 111(7):1147-61.
73. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilic-Stojanovic M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66(4):569-80.
74. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143(4):913-6 e7.